

UniversitätsSpital Zürich
Institut für Hausarztmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Rosemann PhD

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. Ryan Tandjung

**Durchführbarkeit und Brauchbarkeit eines diagnostischen
Fragebogens in der Grundversorgung zur Früherkennung
chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von
Salome Kathrin Müller

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Thomas Rosemann PhD
Zürich 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
Zusammenfassung	4
1. Einleitung.....	6
2. Methode	13
Studiendesign	13
Studienpopulation	13
Ablauf der Studie	15
Calprotectin®-Test.....	18
Datenanalyse	19
Finanzierung.....	19
Ethik und Datenschutz	20
3. Resultate	21
Hausärztepopulation.....	21
Patientenpopulation.....	22
Durchführbarkeit des CalproQuest in der Praxis	25
Akzeptanz der Stuhlprobensammlung durch die Patienten	27
4. Diskussion	29
CalproQuest.....	29
Stuhlprobensammlung.....	31
Korrelation zwischen CalproQuest und Calprotectin®-Test.....	32
Stärken und Schwächen	34
Schlussfolgerung	36

5. Literaturverzeichnis	37
Verdankung	40
Curriculum vitae	41

Abkürzungen

ALERT	Validation of an 8-item-questionnaire predictive for a positive Calprotectin Test and Real-life implementation in primary care to reduce diagnostic delay in inflammatory bowel disease
Calprotectin®-Test	Messung der fäkalen Calprotectin®-Konzentration
CD	Crohn's Disease, Morbus Crohn
IBD	Inflammatory Bowel Disease, chronisch entzündliche Darmerkrankungen
IBS	Irritable Bowel Syndrome, Reizdarmsyndrom
SD	Standard deviation, Standardabweichung
UC	Ulcerative Colitis, Colitis Ulcerosa

Zusammenfassung

Wissenschaftliche Fragestellung

Die frühzeitige Erkennung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen stellt in der medizinischen Grundversorgung aufgrund niedriger Prävalenz und unspezifischer Klinik eine Herausforderung dar. Eine verzögerte Diagnosestellung kann zu häufigeren Komplikationen führen. Die Messung fäkaler Calprotectin®-Konzentration, die eine Frühdiagnose ermöglichen könnte, wird nicht routinemäßig durchgeführt.

Um die Hausärzte bei der Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu unterstützen und die Messung fäkaler Calprotectin®-Konzentration zu fördern, entwickelten Gastroenterologen einen 8-Item-Fragebogen (CalproQuest), dessen Brauchbarkeit und Durchführbarkeit in dieser Studie untersucht wurde.

Methoden

An der Studie teilnehmende Hausärzte führten bei Patienten mit unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden den CalproQuest durch und veranlassten die Messung fäkaler Calprotectin®-Konzentration. Anschliessend bewerteten sie die Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest in einem Fragebogen. Die Patienten füllten einen Fragebogen zur Akzeptanz der Stuhlprobensammlung aus.

Resultate

35 Hausärzte rekrutierten 97 Patienten, von denen 55.7% einen positiven CalproQuest und 24.7% eine positive Calprotectin®-Messung ($\geq 50\mu\text{g/g}$) aufwiesen. In 11.3 % der Fälle war beides positiv. Über 70% der Hausärzte beurteilte die Praktikabilität des CalproQuest in der Sprechstunde mit der höchsten Likert-Kategorie, die Mehrheit würde ihn weiterhin einsetzen (Median: 3 auf vierstufiger Likert-Skala). Alle Patienten hatten den Zweck der Stuhlprobensammlung verstanden und akzeptierten sie in hohem Masse.

Schlussfolgerungen

Der CalproQuest als Fragebogeninstrument zur Erhebung der Vortestwahrscheinlichkeit wäre sowohl ein praktikables als auch willkommenes Instrument zur Unterstützung der Diagnose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Resultate dieser Studie deuteten jedoch auf ungenügende Sensitivität des CalproQuest hin.

Bei hoher Akzeptanz der Stuhlprobensammlung durch die Patienten und hoher Testgüte der Messung fäkaler Calprotectin®-Konzentration stellt sich die Frage, ob es sinnvoll wäre, statt des CalproQuest diesen Test systematisch anzuwenden.

1. Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Disease, IBD) umfassen eine heterogene Gruppe gastrointestinaler Leiden mit multifaktoriellem Krankheitsverlauf. Die exakte Ätiopathogenese ist noch nicht abschliessend geklärt.

Als Ursache für die Entwicklung der chronischen Entzündung wird eine Intoleranz des Immunsystems gegenüber der Darmflora postuliert (1-3). Wahrscheinlich liegt bei IBD-Patienten eine genetische Prädisposition vor (2). Diese Annahme wird sowohl durch das familiär gehäufte Vorkommen von IBD (4) als auch Zwillingsstudien (5) unterstützt. Bei Morbus Crohn (Crohn's Disease, CD) wurden Genvarianten identifiziert, die mit gehäufter Erkrankung korrelieren (6). Ferner wird der Entzündungsprozess durch verschiedenste Umweltfaktoren begünstigt; unter anderem dem Konsum nicht-steroidaler Antiphlogistika (7), einer positiven Raucheranamnese (8), urbanem Wohnsitz (9) und hohem sozioökonomischen Status (10, 11). Kinder in Städten industrialisierter Länder sind – durch die zunehmend hygienischeren Verhältnisse – weniger enterischen Pathogenen ausgesetzt. Es wird angenommen, dass dies eine Fehlaktivierung des Immunsystems gegenüber Antigenen zu einem späteren Zeitpunkt favorisiert (12).

Die Colitis Ulcerosa (Ulcerative Colitis, UC) und CD sind die wichtigsten Vertreter der IBD. Es handelt sich um zwei ähnlich, in Schüben mit Intervallen von Total- oder Teilremissionen, verlaufende Krankheiten (3). Bei der UC breitet sich die Entzündung kontinuierlich aus und beschränkt sich auf das Rektum

und Colon. Die Entzündung bei CD hingegen ist diskontinuierlich und kann den gesamten Gastrointestinal-Trakt befallen.

Die Beschwerden manifestieren sich grösstenteils zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (13). Massgebend sind chronische Durchfälle mit oder ohne Blut respektive gastrointestinales Schmerzen. Ausserdem leiden die Patienten unter subfebrilen Temperaturen, allgemeinem Unwohlsein, Müdigkeit und weiteren extraintestinalen Symptomen (13).

Der frühe Beginn einer intensiven Therapie ist prognoseentscheidend. Die Mehrheit der Patienten (75% bei CD (14)) entwickelt im Verlauf der Erkrankung Komplikationen, welche operativ saniert werden müssen: darunter gastrointestinale Abszesse, Fisteln und Strikturen. Diverse Studien bestätigen, dass die Komplikationsrate, und somit auch die Hospitalisations- und Operationsrate, durch frühen Einsatz von Immunmodulatoren und Biologicals gemindert werden kann (14-20). Dabei liegt gemäss Schoepfer et al. der grösste Zeitgewinn in der Reduktion des Intervalls zwischen der ersten Hausartzkonsultation und der späteren Überweisung an den Gastroenterologen. Diese Verzögerung belief sich laut Vavricka et al. im Median auf 4 Monate bei CD bzw. einen bei UC; in 25% der Fälle auf mehr als 18 bzw. 5 Monate. Im Vergleich dazu war die Dauer vom Auftreten der ersten Beschwerden bis CD-Patienten einen Hausarzt aufsuchten kürzer: im Median 2 Monate. Bei UC-Patienten verging im Median ein Monat. 75% der Patienten reagierten spätestens nach 6 Monaten bei CD und 4 Monaten bei UC (16, 21).

Derzeit ist die Endoskopie mit Biopsie der diagnostische Standard bei IBD. Da dieses Verfahren invasiv und kostspielig ist, kann es bei unspezifischen, chronischen, gastrointestinalen Symptomen nicht routinemässig durchgeführt werden.

Um die Diagnoseverzögerung zu reduzieren, ist eine einfachere, günstigere und nicht-invasive Alternative zur Endoskopie erforderlich. In verschiedensten Studien erwies sich die Messung der fäkalen Calprotectin®-Konzentration (kurz: Calprotectin®-Test) als bester Surrogatmarker für die Vorhersage endoskopisch sichtbarer Läsionen (20, 22, 23) und als einziger, der mit der histologischen Krankheitsaktivität korrelierte (22, 24).

Calprotectin® ist ein aus zwei calciumbindenden Proteinen bestehender, cytosolischer Protein-Komplex der S100-Familie. Er wird hauptsächlich von neutrophilen Granulozyten gebildet, in deren Cytosol gespeichert (25) und bei Entzündungen unterschiedlichster Genese in den extrazellulär-Raum ausgeschüttet. Somit reflektiert die Calprotectin®-Konzentration die Einwanderung von Neutrophilen in entzündetes Gewebe (25-28). Hohe Konzentrationen wurden unter anderem bei Rheumatischer Arthritis, Cystischer Fibrose, Multipler Sklerose und Abszessen nachgewiesen (29).

Bei normalen Calprotectin®-Konzentrationen kann das Vorhandensein organischer Läsionen ausgeschlossen werden (20). In einer Metaanalyse über die Diagnostik von IBD in der Grundversorgung fanden Jellema et al. bei Studien mit unterschiedlichen Cut-offs des Calprotectin®-Tests Sensitivitäten zwischen 84-100% und Spezifitäten zwischen 71-100% (30). Lin et

al. fanden die höchste Sensitivität (92%) des Calprotectin®-Tests für das Vorhandensein endoskopischer Läsionen bei einem Cut-off 50µg/g. Dabei belief sich die Spezifität auf 86% (31). Weitere Studien untersuchten die Vorhersagekraft des Calprotectin®-Tests für das Vorliegen organischer Pathologien bei einem Cut-off von 50µg/g. Sie bezifferten die Sensitivität auf 89% (32) und 92% (31), und die Spezifität auf 79% (32) und 86% (31). Im Vergleich zu anderen fäkalen und systemischen Markern und weiteren diagnostischen Tests, wie zum Beispiel der Dünndarmpermeabilität, zeigte der Calprotectin®-Test die beste Testgüte für die Unterscheidung organischer und funktioneller Beschwerden (32, 33).

Der Calprotectin®-Test ist aufgrund dessen Stabilität gut zu handhaben (34). Stuhlproben können bei Raumtemperatur sieben Tage aufbewahrt werden (35). Zudem reicht für zuverlässige Resultate eine einmalige Messung aus. Tibble et al. zeigte auf, dass die Messwerte aus einer einzelnen Stuhlprobe vergleichbar mit jenen aus viertägiger Stuhlsammlung sind (27). Entsprechende Laboratorien sind in der Schweiz gut erschlossen und die Leistung ist krankenkassenpflichtig.

Dennoch wird der Calprotectin®-Test bei Patienten, die ihren Hausarzt wegen unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden konsultieren, nicht standardmässig durchgeführt. Dies ist durch die Hürden bei der Diagnose von IBD in der Grundversorgung bedingt. Die Hausärzte stehen vor zwei Schwierigkeiten bei der Indikation eines Calprotectin®-Tests (30): Unspezifische Klinik und niedrige Prävalenz:

- Im Anfangsstadium überlappen sich die Beschwerden der IBD- und des Reizdarmsyndroms (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Bereits Monate bis Jahre vor IBD-Ausbruch ist das Immunsystem aktiviert und bewirkt eine subklinische Entzündung. Diese wirkt auf den neuromuskulären Apparat des gastrointestinalen Traktes und löst IBS-Symptome aus: Veränderte Stuhlfrequenz und –konsistenz, Blähungen und Schleimabgang (36). Nach Tibble et al. erfüllen 30% der Patienten mit organischen Pathologien die ROM I Kriterien (32).
- Eine im Kanton Waadt in der Schweiz durchgeführte Kohortenstudie bezifferte die Prävalenz von IBD auf 0.2% (2). Im Vergleich dazu ist IBS viel häufiger. Gemäss World Gastroenterology Organisation Guidelines leidet schätzungsweise 10-15% der westlichen Bevölkerung daran (37); ähnliche Zahlen nannte Saito et al. (38).

Deshalb suchten Schweizer Gastroenterologen nach einem Mittel, um die Anwendung des Calprotectin®-Tests zu fördern. Nach umfassender Literaturrecherche stellten sie in einem Expertenkonsensus einen Katalog mit jenen Symptomen zusammen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit mit IBD verbunden sind. Daraus erarbeiteten auf IBD-spezialisierte Gastroenterologen in einem Delphi-Prozess einen Fragebogen, den CalproQuest. Er umfasst 8 Fragen bezüglich 4 Haupt- und 4 Nebenkriterien (Tabelle 1: CalproQuest, Tabelle 2: Erklärungen zum CalproQuest). Erfüllt ein Patient ≥ 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien, wird das Resultat als positiv gewertet und die Durchführung eines

Calprotectin®-Tests empfohlen. So soll durch den CalproQuest die Vortestwahrscheinlichkeit für einen positiven fäkalen Calprotectin®-Test erhöht werden.

Ziel der Studie war die Brauchbarkeit und Durchführbarkeit des CalproQuest in der Grundversorgung zu überprüfen.

Tabelle 1: CalproQuest

Kriterium	Frage
Hauptkriterium	Leidet der Patient seit mindestens 4 Wochen an Bauchschmerzen, welche mindestens an 3 Tagen pro Woche auftreten?
	Zeigt der Patient Durchfall ¹ über mehr als an 7 aufeinanderfolgenden Tagen?
	Hat der Patient nächtlichen Durchfall?
	Berichtet der Patient über Blut ² im Stuhl?
Nebenkriterium	Berichtet der Patient über Schleim ³ im Stuhl über mehr als 4 Wochen?
	Berichtet der Patient über ungewollten Gewichtsverlust ⁴ ?
	Berichtet der Patient über Fieber ⁵ in den letzten 4 Wochen oder hat er akut Fieber?
	Berichtet der Patient über Müdigkeit ⁶ in den letzten 4 Wochen?

Tabelle 1. Die Fragen waren mit JA/Nein zu beantworten.

Tabelle 2: Erklärungen zum CalproQuest

1 Durchfall	<p>Mehr als 3 Stuhlgänge pro Tag (oder 3 Stuhlgänge mehr als normal, falls drei Stuhlgänge pro Tag der Normalfall ist).</p> <p>Konsistenz des Stuhls ungeformt oder kaum geformt, mit sichtbar wässrigem Anteil.</p>
2 Blut im Stuhl	<p>Erkennbar durch blutige Anteile im Stuhl, welche das Wasser in der Toilette rot/rötlich färben. Wenn das Blut nur beim Saubermachen auf dem Toilettenpapier sichtbar wird, ist eine Hämorrhoid abzuklären. Ist auch einmalig als Alarmzeichen zu interpretieren, immer Kolonkarzinom als Differentialdiagnose bedenken.</p>
3 Schleim im Stuhl	<p>Erkennbar durch weisse schleimige Anteile, welche im Stuhl sichtbar sind.</p> <p>Da der Schleim nicht immer klar zu sehen ist, ist eine rapportierte Häufigkeit von 1-2x/Woche ausreichend. Patienten erkennen den Schleim oft auch am schmierigen Gefühl beim Saubermachen.</p>
4 Gewichtsverlust	<p>Definiert als einen ungewollten Gewichtsverlust von 5% über die letzten 6 Monate. Wenn sich der Patient nicht wiegt: 5% entsprechen ca. einer halben Kleidergrösse und die Nachfrage nach zu lockeren Hosen kann hilfreich sein. Falls unklar, aber eher ja, sollte das Kriterium positiv bewertet werden.</p>
5 Fieber	<p>Wird mit mehr als 38°C definiert. Fiebriges Gefühl von Patienten, welches klar nicht dem normalen Erleben zugeordnet werden kann, kann für die Verwendung in diesem Fragebogen als Fieber interpretiert werden.</p>
6 Müdigkeit	<p>Wird definiert mit Abgeschlagenheit und verminderter Antriebsfähigkeit, welche auch durch genügend Schlaf nicht kuriert werden kann. Typisch ist auch ein bleiernes Gefühl im Körper beim Aufstehen, welches nicht dem Normalzustand entspricht.</p>

2. Methode

Studiendesign

Diese Arbeit geht auf einen (Teil B) von zwei Teilen einer prospektiven, diagnostischen Beobachtungsstudie über IBD ein: ALERT (VALidation of an 8-item-questionnaire predictive for a positive CalprotectinTest and Real-life implemenTation in primary care to reduce diagnostic delay in inflammatory bowel disease).

Die ALERT-Studie legte im Teil A den Fokus auf die Sensitivität und Spezifität des CalproQuest auf Ebene der Gastroenterologen. Zusätzlich wurde im Teil B in einem primären Endpunkt die Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest bei der Diagnose von IBD in der Grundversorgung untersucht. Sekundär wurde die Akzeptanz der Stuhlprobensammlung durch die Patienten geprüft.

Studienpopulation

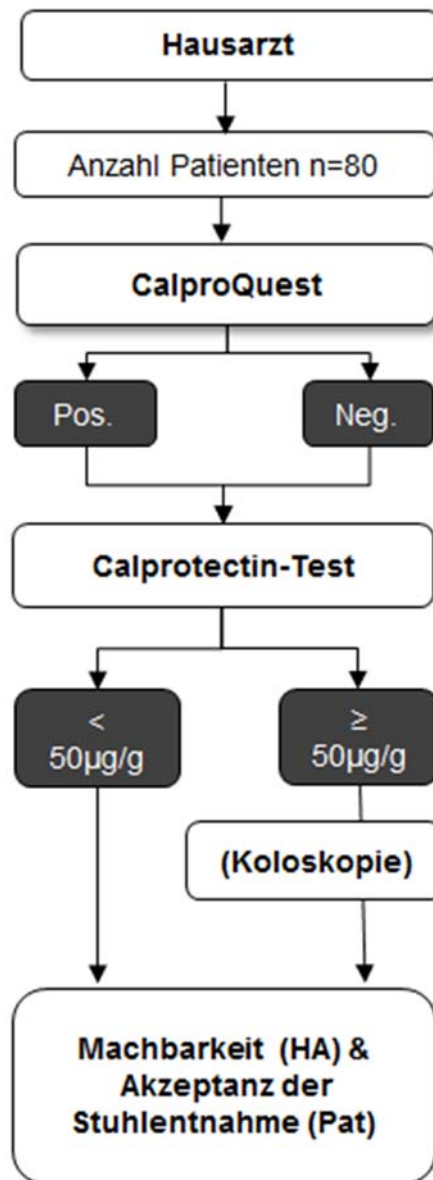
Zielgruppe waren Hausärzte bei der Beurteilung von Patienten mit unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden. Sie deklarierten ihr Alter, Geschlecht, Erfahrungsjahre in der Praxis, ob sie in einer Gruppen- oder Einzelpraxis arbeiteten und ob sie schon vor der Studie einen oder mehr Calprotectin®-Tests machen liessen.

Ab November 2014 wurden sie via Ärztenetzwerke oder direkt per E-Mail auf die Studie aufmerksam gemacht, zu Informationsveranstaltungen eingeladen oder persönlich in den Praxen aufgesucht. Nach eingehender Erläuterung der Absicht und

des Ablaufs der Studie sowie der Verantwortlichkeit des Hausarztes wurde das nötige Studienmaterial ausgehändigt. Die Hausärzte verpflichteten sich schriftlich dazu, die Studienbedingungen einzuhalten und den Datenschutz zu gewährleisten.

Ablauf der Studie

Abbildung 1: Ablauf der Studie



Die Hausärzte schlossen Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) entsprachen, in die Studie ein.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten:

- Einschlusskriterien:
 - Mindestens 18 Jahre alt.
 - Hausarztkonsultation aufgrund von andauernden, unspezifischen, gastrointestinalen Symptomen während mindestens 2 Wochen. Darunter sind abdominelle Schmerzen, Blähungen, Stuhlunregelmässigkeiten und chronische Diarrhoe zu verstehen.
 - Bisher wurde keine Endoskopie wegen den aktuellen Beschwerden durchgeführt.
- Ausschlusskriterien:
 - Bereits vorbestehende, abdominelle Pathologien mit gesicherter Diagnose.
 - Status nach Bauchoperationen.
 - Vorbehandlung mit systemischen Steroiden und/oder 5-Aminosalizylaten in den letzten 30 Tagen vor dem Einschluss in die Studie.
 - Bereits durchgeführte Endoskopie in den letzten 3 Jahren.

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde ihnen ein Zahlen-Code zugeteilt. Anschliessend füllten die Hausärzte zusammen mit ihnen den CalproQuest aus, auf welchem ebenfalls deren Alter und Geschlecht dokumentiert wurde. Diese Informationen wurden direkt dem Studienzentrum geschickt.

Jeder Patient erhielt unabhängig vom Resultat des CalproQuest ein vorfrankiertes Couvert mit dem weiteren Studienmaterial: Das

Röhrchen für die Stuhlprobe und den Fragebogen bezüglich der Akzeptanz der Stuhlprobensammlung (Tabelle 3: Akzeptanz der Stuhlprobensammlung)

Letzterer bestand aus 4 Aussagen, die mittels vierstufiger Likert-Skala zu bewerten waren. Der ausgefüllte Fragebogen wurde von den Patienten zusammen mit der Stuhlprobe dem Labor des UniversitätsSpitals Zürich per Post gesandt. Dort der Calprotectin®-Test durchgeführt.

Tabelle 3: Akzeptanz der Stuhlprobensammlung

Nummer	Frage
1	Ich habe verstanden, wozu die Stuhlentnahme dient.
2	Ich hatte keine Mühe mit der Vorstellung, selber von meinem Stuhl eine Probe zu entnehmen.
3	Der Vorgang der Stuhlentnahme war schwierig für mich. (Falls dies zutrifft, bitte kurz erläutern, wo die Schwierigkeiten lagen).
4	Ich würde wieder eine Stuhlprobe entnehmen, wenn es hilft, die richtige Diagnose zu stellen.

Tabelle 3. Fragebogen für den Patienten, zu beantworten auf vierstufige Likert-Skala von 1 (Trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (Trifft in hohem Masse zu).

Sobald die Resultate bekannt waren, wurde dem entsprechenden Hausarzt eine E-Mail mit dem Testergebnis und dem Link für den Online-Fragebogen zur Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest in der Grundversorgung zugeschickt. Er umfasste sieben Items, ebenfalls mit vierstufiger Likert-Skala. (Tabelle 4: Durchführbarkeit und Brauchbarkeit in der Grundversorgung)

Jeder Arzt durfte maximal 8 Patienten in die Studie aufnehmen und wurde pro Einschluss mit 100 CHF vergütet.

Tabelle 4: Durchführbarkeit und Brauchbarkeit in der Grundversorgung

Nummer	Frage
1	Der Fragebogen CalproQuest war gut einsetzbar in der Sprechstunde.
2	Der zeitliche Aufwand für das Ausfüllen des CalproQuest ist vertretbar.
3	Der Fragebogen CalproQuest war nützlich für die weitere Diagnosestellung.
4	Der Fragebogen CalproQuest hat mein diagnostisches und therapeutisches Prozedere positiv beeinflusst.
5	Ich werde den Fragebogen CalproQuest auch weiterhin in der Sprechstunde einsetzen.
6	Meine Patienten hatten keine Verständnisprobleme bei der Beantwortung des Fragebogens CalproQuest.
7	Bei Patienten mit anhaltenden Bauchbeschwerden veranlasse ich standardmässig einen Calprotectin®-Test, brauche daher den Fragebogen CalproQuest nicht.

Tabelle 4. Fragebogen für den Arzt zu beantworten auf vierstufige Likert-Skala von 1 (Trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (Trifft in hohem Masse zu).

Calprotectin®-Test

Die Calprotectin®-Konzentration wurde mittels EliA (Excellence in Autoimmunity) bestimmt. Phadia 100, ein vollautomatisiertes System, steuerte den FEIA- basierten (Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) Test namens EliA Calprotectin® (Thermo Fisher Scientific). In den Stuhlproben vorhandenes Calprotectin® wurde mittels monoklonaler Antikörper gegen Calprotectin® markiert und

immunfluoreszenztechnisch quantifiziert. Der Test wurde gemäss Herstellungsangaben durchgeführt.¹

Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Stata ® (Version 14.0). Die Charakteristika der Ärzte- und Patientenpopulation sowie die Resultate des CalproQuest werden in deskriptiver Form mittels Häufigkeiten, Mittelwerten und Standardabweichungen präsentiert. Die Daten der Fragebögen über die Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest und jener über die Akzeptanz der Stuhlprobensammlung wurden mittels Häufigkeiten, Median und Interquartilabstand deskriptiv ausgewertet. Vergleiche zwischen Gruppen wurden mit CHI-Quadrat-Tests durchgeführt, das Signifikanz-Niveau wurde als $p < 0.05$ definiert.

Finanzierung

Die Studie wurde durch die Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung und das IBDnet finanziell unterstützt. Beide Stiftungen nahmen keinen Einfluss auf die Ausführung der Studie und die Analyse der Resultate.

¹ <http://www.phadia.com/de/4/Phadia-aborsysteme/Phadia-100/>)

Ethik und Datenschutz

Die kantonale Ethikkommission Zürich bestätigte im Oktober, dass die Studie die Auflagen für eine schweizweite, diagnostische Beobachtungsstudie entsprechend des Humanforschungsgesetzes erfüllt. (KEK-ZH-Nr. 2013-0516)

Mit der Teilnahme an der Studie gingen weder die Hausärzte noch die Patienten ein gesundheitliches Risiko ein. Die Personalien der Hausärzte wurden vor der Daten-Analyse anonymisiert. Die Patienten-Daten hingegen wurden dem Studienzentrum, zur Gewährleistung des Datenschutzes, in anonymisierter, codierter Form zugestellt.

3. Resultate

Hausärztepopulation

Die Datenerhebung begann im Oktober 2014. Sie wurde nach Erreichen der vorgängig bestimmten, zu erreichenden Anzahl vollständiger Dossiers (80) im November 2015 gestoppt.

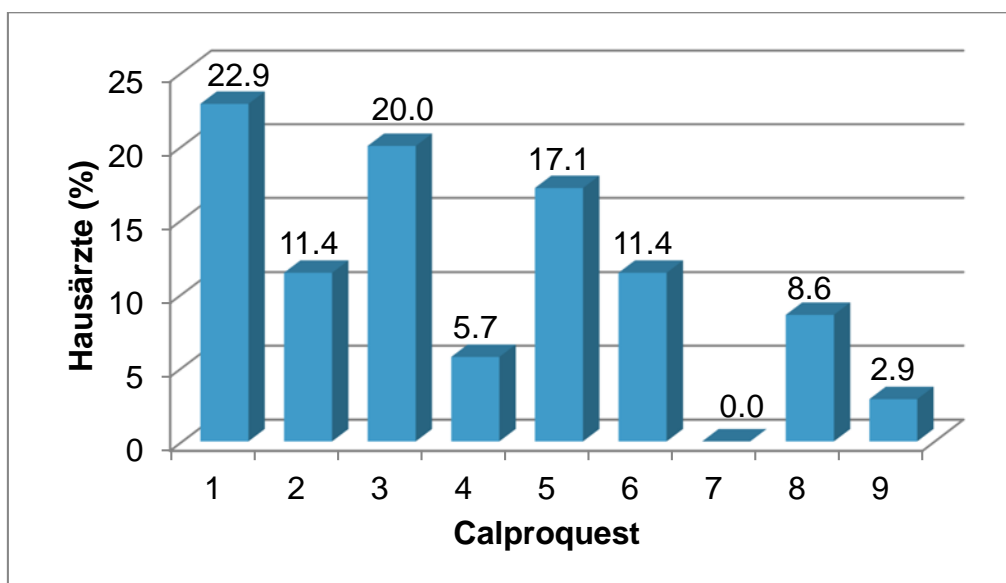
35 Hausärzte (10 (28.6%) weiblich) im Alter von 49.14 Jahren (Mittelwert, SD (Standardabweichung) 8.66) mit 12.11 Jahren Praxiserfahrung nahmen an der Studie teil. Zu diesem Zeitpunkt waren 30 (85.7%) in Gruppenpraxen tätig, die übrigen in Einzelpraxen. Vor Beginn der Studie hatten 27 (77.1%) ≥ 1 Mal einen Calprotectin®-Test veranlasst; jüngere signifikant häufiger als ältere Hausärzte. (Tabelle 5: Charakteristika der Hausärztepopulation)

Tabelle 5: Charakteristika der Hausärztepopulation

	Total	
	Absolut	%
Anzahl	35	
Männlich	25	71.4
Weiblich	10	28.6
In Einzelpraxis	5	14.3
In Gruppenpraxis	30	85.7
Vorhergehende Anwendung des Calprotectin®-Tests	27	77.1
≥ 1 Patienten eingeschlossen	27	77.1
	Mittelwert	SD
Durchschnittliches Alter	49.1	8.7
Durchschnittliche Dauer der Praxistätigkeit	12.1	9.0

27 der 35 (77.1%) Hausärzte schlossen mindestens ≥ 1 Patienten in die Studie ein (Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Hausärzte die n CalproQuest einschickten), 8 Hausärzte schlossen keine Patienten ein. Die Hausärzte erhoben zwischen 1 und 8 CalproQuest. Ein Hausarzt zog während der Studie seine Teilnahme zurück.

Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Hausärzte die n CalproQuest einschickten



Patientenpopulation

Gesamthaft wurden 97 Patienten davon 57 (58.8%) Frauen im Alter von 37 Jahren (Mittelwert, SD 14.2) in die Studie eingeschlossen.

Von den 97 eingereichten CalproQuest fielen 54 (55.7%) positiv aus, bei 41 (42.3%) waren zwei Hauptkriterien erfüllt und bei 13 (13.4%) ein Haupt- und \geq zwei Nebenkriterien. In 24 (24.7%) Stuhlproben wurden Konzentrationen von $\geq 50\mu\text{g/g}$ Calprotectin® nachgewiesen. Bei 11 (11.3%) dieser Fälle war der CalproQuest

ebenfalls positiv ausgefallen. (Tabelle 6: Anzahl positiver CalproQuest und Calprotectin®-Teste.)

Tabelle 6: Anzahl positiver CalproQuest und Calprotectin®-Teste.

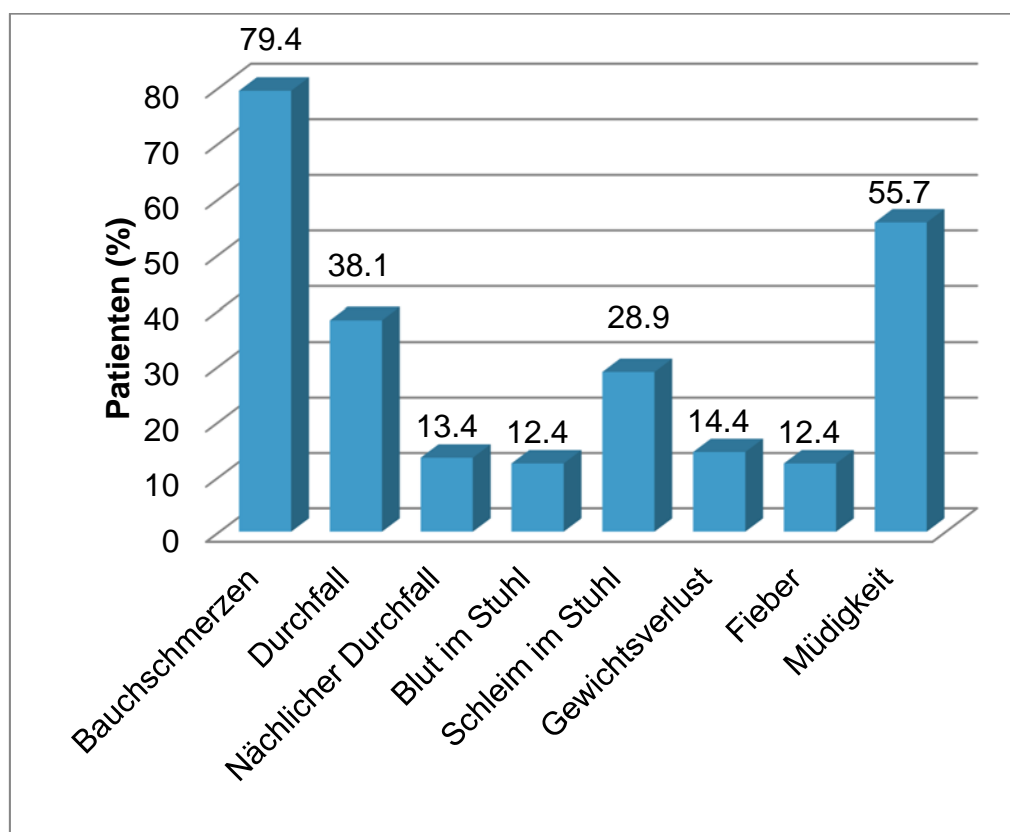
Positive CalproQuest	Absolut	%
2 Hauptkriterien	41	42.3
1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien	13	13.4
Total	54	55.7
Positiver Calprotectin®-Test		
Total	24	24.7
CalproQuest und Calprotectin®-Test positiv		
Total	11	11.3

Am häufigsten litten die Patienten unter Bauchschmerzen (77, 79.4%), das zweitmeist angegebene Hauptkriterium war Durchfall (37, 38.1%). Von den Nebenkriterien waren Müdigkeit (54, 55.7%) und Schleim im Stuhl (28, 28.9%) am öftesten vertreten. (Tabelle 7: Verteilung der Symptome im CalproQuest, Abbildung 3: Verteilung der Symptome im CalproQuest)

Die Häufigkeitsverteilung der beklagten Beschwerden zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten mit Calprotectin®-Konzentrationen über bzw. unter 50µg/g.

Tabelle 7: Verteilung der Symptome im CalproQuest

	Anzahl	%
CalproQuest	97	
Hauptkriterien		
Bauchschmerzen	77	79.4
Durchfall	37	38.1
Nächtlicher Durchfall	13	13.4
Blut im Stuhl	12	12.4
Nebenkriterien		
Schleim im Stuhl	28	28.9
Gewichtsverlust	14	14.4
Fieber	12	12.4
Müdigkeit	54	55.7

Abbildung 3: Verteilung der Symptome im CalproQuest

Durchführbarkeit des CalproQuest in der Praxis

Der Ärztefragebogen zur Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest in der Praxis wurde 84 Mal ausgefüllt (86.6% der Fälle). Die Antworten stammten von 27 Hausärzten.

Die Beurteilung der Durchführbarkeit und Brauchbarkeit auf vierstufiger Likert-Skala fiel bei allen Items positiv aus. Die Fragen nach der Einsetzbarkeit des CalproQuest in der Sprechstunde (Frage 1), seines zeitlichen Aufwandes (Frage 2) und seiner Verständlichkeit für die Patienten (Frage 6) bewerteten über 70% der Hausärzte mit der höchsten Likert-Kategorie (Median: 4 auf vierstufiger Likert-Skala). In 54.8% der Fälle wurde die Frage nach der Nützlichkeit des CalproQuest bei der Diagnosestellung (Frage 3) und in 39.3% jene, ob das diagnostisch- und therapeutische Prozedere positiv beeinflusst wurde (Frage 4), mit Kategorie 3 in der Likert-Skala beantwortet (Median: 3). Die Mehrheit der Hausärzte gab an, sie würden den CalproQuest auch weiterhin in der Sprechstunde benutzen (Median: 3). Nur wenige Hausärzte veranlassten Calprotectin®-Teste standardmässig und bräuchten deshalb den CalproQuest nicht (Frage 7; Median: 2). (Tabelle 8: Resultate des Ärztefragebogens zur Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest).

Tabelle 8: Resultate des Ärztefragebogens zur Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest

	Median	IQR		Likert-Skala (prozentualer Anteil der Antworten pro Kategorie)			
		Q.25	Q.75	1	2	3	4
1. Der Fragebogen CalproQuest war gut einsetzbar in der Sprechstunde.	4	4	4	0.0	3.6	14.3	82.1
2. Der zeitliche Aufwand für das Ausfüllen des CalproQuest ist vertretbar.	4	3	4	0.0	1.2	27.4	71.4
3. Der Fragebogen CalproQuest war nützlich für die weitere Diagnosestellung.	3	3	4	0.0	16.7	54.8	28.6
4. Der Fragebogen CalproQuest hat mein diagnostisches und therapeutisches Prozedere positiv beeinflusst.	3	2	4	4.8	31.0	39.3	25.0
5. Ich werde den Fragebogen CalproQuest auch weiterhin in der Sprechstunde einsetzen.	3	3	4	1.2	20.5	49.4	28.9
6. Meine Patienten hatten keine Verständnisprobleme bei der Beantwortung des Fragebogens CalproQuest.	4	3	4	3.6	2.4	17.9	76.2
7. Bei Patienten mit anhaltenden Bauchbeschwerden veranlasse ich standardmässig einen Calprotectin®-Test, brauche daher den Fragebogen CalproQuest nicht.	2	1	3	41.7	31.0	21.4	6.0

Tabelle 8. Zu beantworten auf vierstufiger Likert-Skala: 1 (Trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (Trifft in hohem Masse zu). IQR (Interquartilabstand).

Akzeptanz der Stuhlprobensammlung durch die Patienten

87 von 97 Patienten füllten den Patientenfragebogen mit vierstufiger Likert-Skala zur Akzeptanz der Stuhlprobensammlung aus.

Der Fragebogen zeigte, dass die Patienten die Stuhlprobenentnahme in hohem Masse akzeptierten. Mehrheitlich hatten sie keine Mühe mit der Vorstellung, eine Probe zu entnehmen (Frage 2, Median: 4) und empfanden dies nicht als schwierig (negativ formulierte Frage 3, Median: 1). Zu 91.8% (Median: 4) wären ihre Bereitschaft sehr gross, erneut eine Stuhlprobe zu entnehmen (Frage 4). Die Frage, wozu das Verfahren diene (Frage 1), hatte 100% der Patienten mit ≥ 3 beantwortet (Median: 4). (Tabelle 9: Resultate des Patientenfragebogens zur Akzeptanz der Stuhlprobenentnahme)

Tabelle 9: Resultate des Patientenfragebogens zur Akzeptanz der Stuhlprobenentnahme

	Median	IQR		Likert-Skala (%-Anteil der Antworten pro Kategorie)			
		Q.25	Q.75	1	2	3	4
1. Ich habe verstanden, wozu die Stuhlentnahme dient.	4	4	4	0.0	0.0	17.4	82.6
2. Ich hatte keine Mühe mit der Vorstellung, selber von meinem Stuhl eine Probe zu entnehmen.	4	3	4	3.5	4.7	24.4	67.4
3. Der Vorgang der Stuhlentnahme war schwierig für mich.	1	1	2	68.7	18.1	8.4	4.8
4. Ich würde wieder eine Stuhlprobe entnehmen, wenn es hilft, die richtige Diagnose zu stellen.	4	4	4	1.2	1.2	5.9	91.8

Tabelle 9. Zu beantworten auf vierstufiger Likert-Skala: 1 (Trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (Trifft in hohem Masse zu). IQR (Interquartilabstand).

4. Diskussion

CalproQuest

Die Hausärzte beurteilten den CalproQuest als sehr gut einsetzbar im Praxisalltag und empfanden ihn als unterstützend für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden.

Die Mehrheit der Hausärzte hatte schon mehr als einmal einen Calprotectin®-Test durchgeführt, doch nur wenige nutzten diesen Laborparameter systematisch. Die Patienten beklagten laut CalproQuest chronische Beschwerden, wobei Bauchschmerzen, Müdigkeit, Diarrhoe und Schleim im Stuhl am häufigsten vorkamen: Symptome, die bei IBS genauso vertreten sind (37). Als „strukturierte Anamnese“ mit Gewichtung der Beschwerden (Unterteilung in Haupt- und Nebenkriterien) ermöglichte der CalproQuest eine Objektivierung der Situation und damit eine positive Beeinflussung des Diagnoseprozesses.

Für die Anwendung in der hausärztlichen Sprechstunde hat ein Fragebogen verständlich und mit vertretbarem Aufwand verbunden zu sein (39). Durch seinen pragmatischen Charakter erfüllt der CalproQuest diese Bedingungen: Er umfasste nur 8 Fragen, die je nur ein Symptom erfragten und lediglich mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten waren. Die thematisierte Klinik bezog sich auf eingängige, triviale Beschwerden. Dadurch entspricht der CalproQuest den Ansprüchen der Grundversorgung an einen diagnostischen Fragebogen. Solch ein Hilfsmittel würden die Hausärzte für die IBD-Diagnose begrüßen.

Damit bestätigte diese Studie frühere Erkenntnisse über diagnostische Fragebögen für den Gebrauch in der Grundversorgung. Der symptombasierte Fragenkatalog zur Diagnose gastroösophagealer Reflux-Krankheiten beispielsweise zeigte hohe Akzeptanz, indem er der Problematik nicht-konklusiver Klinik zu begegnen wusste (40). Die ROM-Kriterien hingegen konnten sich, aufgrund zu komplexer Fragen, trotz guter Sensitivität und Spezifität für IBS (32) nicht durchsetzen (41). Dies verdeutlicht, dass ein diagnostischer Fragebogen nicht nur valide sein muss, um sich zu etablieren, sondern auch praktisch durchführbar im Praxisalltag.

Stuhlprobensammlung

Die Studie ergab, dass die Patienten den Zweck der Stuhlprobensammlung gut erfasst hatten und sie in hohem Masse akzeptierten. Weder der Vorgang selbst noch die Vorstellung davon bereitete ihnen Mühe. Auch die Bereitswilligkeit, bei Bedarf erneut Stuhlproben abzugeben, war hoch. Somit stünden der Integration des Calprotectin®-Tests in einen diagnostischen Algorithmus von Seiten der Patienten nichts im Wege. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass diese Angaben von Patienten stammten, die zur Probensammlung eingewilligt hatten.

Eine Studie über das Screening nach fäkalem Blut zeigte ebenfalls hohe Compliance der Patienten bei der Stuhlprobensammlung (42). Die untersuchte Population war zwischen 20-45 Jahre alt; dies entspricht dem Erkrankungsalter von IBD und lässt sich somit übertragen.

Korrelation zwischen CalproQuest und Calprotectin®-Test

Die Resultate dieser Studie zeigten kein signifikant gehäuftes Auftreten positiver Calprotectin®-Teste bei Patienten mit positivem CalproQuest. Ausserdem fiel die Verteilung der Symptome bei Patienten mit positiven bzw. negativen Calprotectin®-Testen nicht signifikant unterschiedlich aus.

Die Studie war für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität nicht gepowert, weshalb keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten. Dennoch werfen die Resultate einige Fragen auf:

Einerseits wurde der CalproQuest auf der Basis eines Symptom-Katalogs mit hohen Odds für IBD entwickelt. Andererseits ist der Calprotectin®-Test nicht spezifisch für IBD, sondern bei Entzündungen verschiedenster Ursachen erhöht (27, 29). Somit könnten jene Calprotectin®-Teste, die trotz negativem CalproQuest erhöht waren, gastrointestinale Entzündungsprozesse anderer Ätiologien als IBD widerspiegeln. Für eine sichere Aussage wären Endoskopien mit Histologie nötig gewesen.

Ferner deuteten die Resultate dieser Studie auf ungenügende Sensitivität hin. Die Ähnlichkeit der Beschwerden von IBS und IBD (32, 36) limitiert die Entwicklung eines aussagekräftigen, symptom-basierten Fragebogens. Es stellte sich somit die Frage, ob stärkere Betonung der Unterschiede beider Krankheitsbilder möglich ist und ob die entsprechende Überarbeitung des CalproQuest erfolgversprechend wäre. Alternativ könnte der Calprotectin®-Test promotet werden.

Dieser Gedanke drängte sich umso mehr auf, als der Calprotectin®-Test einen hohen, negativ-prädiktiven Wert in der Grundversorgung aufweist (26, 33, 43). Damit kann IBD bei Konzentrationen unter 50µg/g mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Zudem verzeichneten Van Rheenen et al., dass dank dem Calprotectin®-Test nachweislich weniger überflüssige Endoskopien gemacht würden (26). Eine weitere Studie zeigte, dass dadurch anfallende Kosten reduziert werden könnten (44).

In dieser Studie korrelierte jüngeres Alter des Hausarztes signifikant mit höherer Wahrscheinlichkeit, einen Calprotectin®-Test zu veranlassen. Dies könnte auf eine beginnende Etablierung in der Grundversorgung hindeuten.

Stärken und Schwächen

Auf Ebene der Grundversorgung, war dies ist eine der wenigsten Studien zur Diagnostik von IBD (30).

Bei der Patientenpopulation wurde auf restriktive Ausschlusskriterien verzichtet. Damit entsprach sie stark dem Patientenstamm mit unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden, mit dem der Hausarzt im Arbeitsalltag konfrontiert wird. Dies ermöglichte die Untersuchung der Durchführbarkeit und Brauchbarkeit des CalproQuest an einer repräsentativen Population. Da die Hausärzte für deren Rekrutierung zuständig waren, ist ein Selektionsbias dennoch nicht auszuschliessen.

Die Geschlechterverteilung und das Alter der Hausärzte entspricht den Zahlen der Schweizer Ärztestatistik (45).

Die Aussagen dieser Studie sind durch die kleine Fallzahl und die fehlenden Langzeitverläufe limitiert. Es konnten keine signifikanten Aussagen über die Sensitivität und Spezifität bzw. den positiv- und negativ-prädiktiven Wert des CalproQuest gemacht werden. Aufgrund fehlender Endoskopien und Histologie war es nicht möglich, die Relevanz positiver Calprotectin®-Teste zu beurteilen.

Nur schätzungsweise 7% der Patienten in der Schweiz konsultieren Hausärzte aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden (46). Ähnliche Zahlen wurden in Schweden (7%) (47) und Dänemark (5.5%) (48) erfasst. Um genügend Power für oben genannte Untersuchungen zu haben, müssten, aufgrund dieser geringen Prävalenz, über 2000 Patienten an der Studie teilnehmen. Da die Rekrutierung von Patienten auf Ebene der Grundversorgung

schwierig ist, wurde eine Studie zur Validierung des CalproQuest auf Stufe der Gastroenterologen lanciert (Teil A der ALERT-Studie). Deren Resultate sind noch abzuwarten.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte aufgezeigt werden, dass der CalproQuest ein gut praktikables und von den Hausärzten akzeptiertes, diagnostisches Instrument ist. Die Daten dieser Studie wiesen jedoch auf ungenügende Sensitivität hin. Bei der hier aufgezeigten hohen Akzeptanz der Stuhlprobensammlung, der in der Literatur verzeichneten Testgüte (30-33) und Kosteneffektivität (44) des Calprotectin®-Tests stellt sich die Frage, ob eine systematische Bestimmung bei Patienten mit unspezifischen, gastrointestinalen Beschwerden Erfolg versprechend wäre. Weiterführende Studien über die Frage, weshalb der Calprotectin®-Test bisher nicht systematisch angewendet wurde, und mehr prospektive Studien zu dessen Validität auf Ebene der Grundversorgung könnten wegbahnend für die Ermöglichung einer Frühdiagnose von IBD sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. The New England journal of medicine. 2002;347(6):417-29.
2. Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. Journal of Crohn's & colitis. 2008;2(2):131-41.
3. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Annual review of immunology. 2010;28:573-621.
4. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. The New England journal of medicine. 1991;324(2):84-8.
5. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29(7):990-6.
6. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411(6837):603-6.
7. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut. 1997;40(5):619-22.
8. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology. 2001;120(5):1093-9.
9. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gut. 2000;46(3):336-43.
10. Alic M. Socioeconomics of Crohn's disease: a review of epidemiology and an etiological hypothesis. The American journal of gastroenterology. 2000;95(1):324-6.
11. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. American journal of epidemiology. 2001;154(4):328-35.
12. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Gastroenterology & hepatology. 2010;6(5):339-46.
13. Frei P, Biedermann L., Rogler G. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Wichtiges für den Nicht-Gastroenterologen. Swiss Medical Forum.
14. Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. World journal of gastroenterology : WJG. 2008;14(36):5512-8.
15. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. Inflammatory bowel diseases. 2008;14(7):949-54.
16. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. The American journal of gastroenterology. 2013;108(11):1744-53; quiz 54.
17. Markowitz J. Early inflammatory bowel disease: different treatment response to specific or all medications? Digestive diseases. 2009;27(3):358-65.
18. Ricart E, Garcia-Bosch O, Ordas I, Panes J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. World journal of gastroenterology : WJG. 2008;14(36):5523-7.
19. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, et al. Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. The American journal of gastroenterology. 2008;103(8):2092-8.
20. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal Calprotectin® is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(12):2218-24.

21. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(3):496-505.
22. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal Calprotectin®, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1851-8.
23. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal Calprotectin®, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997;58(2):176-80.
24. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal Calprotectin® correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(1):162-9.
25. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
26. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal Calprotectin® for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj*. 2010;341:c3369.
27. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(4):506-13.
28. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and Calprotectin®, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(1):50-4.
29. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin® (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2003;26(6):753-60.
30. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011;13(3):239-54.
31. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal Calprotectin® more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):332-41.
32. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
33. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal Calprotectin® as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(6):524-34.
34. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal Calprotectin® levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(10):2831-7.
35. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein Calprotectin® in feces. A methodologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(9):793-8.
36. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterology clinics of North America*. 2005;34(2):235-45, vi-vii.
37. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Irritable bowel syndrome: a global perspective. In *Guidelines: Global Guidelines*. USA: 2009. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2009.pdf>

38. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR, 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):1910-5.
39. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, Rheenen PF, et al. Challenges in diagnostic accuracy studies in primary care: the fecal Calprotectin® example. *BMC Fam Pract*. 2013;14:179.
40. Ho KY, Gwee KA, Khor JL, Selamat DS, Yeoh KG. Validation of a graded response questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in an Asian primary care population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(6):680-6.
41. Anastasiou F, Mouzas IA, Moschandreas J, Kouroumalis E, Lionis C. Exploring the agreement between diagnostic criteria for IBS in primary care in Greece. *BMC Res Notes*. 2008;1:127.
42. Birkenfeld S, Belfer RG, Chared M, Vilkin A, Barchana M, Lifshitz I, et al. Factors affecting compliance in faecal occult blood testing: a cluster randomized study of the faecal immunochemical test versus the guaiac faecal occult test. *J Med Screen*. 2011;18(3):135-41.
43. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal Calprotectin® in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013;48(9):1048-54.
44. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-Calprotectin®. *Clin Biochem*. 2012;45(7-8):552-5.
45. Hostettler S, Kraft E. FMH-Ärztteststatistik 2014: Frauen- und Ausländeranteil nehmen kontinuierlich zu. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2014;13:462-9.
46. Chmiel C, Bhend H, Senn O, Zoller M, Rosemann T, study-group F. The FIRE project: a milestone for research in primary care in Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2011;140:w13142.
47. Mansson J, Nilsson G, Strenger LE, Björkelund C. Reasons for encounters, investigations, referrals, diagnoses and treatments in general practice in Sweden--a multicentre pilot study using electronic patient records. *The European journal of general practice*. 2011;17(2):87-94.
48. Moth G, Olesen F, Vedsted P. Reasons for encounter and disease patterns in Danish primary care: changes over 16 years. *Scandinavian journal of primary health care*. 2012;30(2):70-5.

Verdankung

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei PD Dr. med. Ryan Tandjung und Dr. med. Susann Hasler für ihr ausserordentliches Engagement in der Betreuung dieser Arbeit. Die Zusammenarbeit hat mir Freude bereitet.

Dank an Herrn Prof. Dr. med. Thomas Rosemann PhD, der es mir ermöglichte, diese Dissertation zu schreiben und an Susan Groth für die konstruktive Mitarbeit in administrativen Belangen.

Ein weiterer Dank gilt den Hausärzten und Patienten für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen; sowie der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung und dem IBDnet für die finanzielle Unterstützung.

Ich danke meinem Bruder Jonathan Müller für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen.

Von Herzen möchte ich mich bei meinem Verlobten, Josua Schiesser, für seine Aufmunterungen und tatkräftige Unterstützung bedanken. Mit Freude war er bereit diese Arbeit zahlreiche Male gründliche Korrektur zu lesen und sprachliche Feinheiten anzubringen.

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit eigenständig verfasst habe. Dafür verwendete ich nur die von mir angegebenen Hilfsmittel. Alle wortwörtlichen Zitate, als auch alle sinngemäss übernommenen Angaben anderer Werke sind mit Quellenangaben als solche gekennzeichnet.

Curriculum vitae

Müller, Salome Kathrin

03.07.1989	Geboren in Winterthur, Schweiz
1995 – 2001	Primarschule: 1-3. und 5-6. Klasse Fernschule (Kissidougou, Guinea), 4. Klasse im Schulhaus Neuwiesen (Winterthur, Schweiz)
2001 – 2003	Sekundarstufe: Fernschule (Kissidougou, Guinea)
2003 – 2007	Gymnasium: Kantonsschule Im Lee (Winterthur, Schweiz), Matur im September im Mathematisch-naturwissenschaftliches Profil 2007
2007-2008	Praktika (Wochenbettstation im Spitalzentrum Biel, Jugendprojekt in Wakefield, GB) und Aushilfe als Verkaufsangestellte in der Migros
2008 – 2014	Studium der Humanmedizin an der Universität Zürich
10.2014	Eidgenössisches Examen an der Universität Zürich, Diplom als Ärztin
2014-2015	Assistenzärztin Allgemeine Innere Medizin, Hausarztpraxis, Wynigen BE
2014-2015	Assistenzärztin Institut für Hausarztmedizin, UniversitätsSpital Zürich